

В.А. Шевченко², В.С. Бондарь¹, С.Н. Ролик², А.И. Квитчатая²

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ НА ОСНОВЕ L-ОРНИТИНА L-АСПАРТАТА

¹Национальный фармацевтический университет,

²Институт повышения квалификации специалистов фармации, г. Харьков,
Украина

Статья посвящена разработке состава нового лекарственного средства для питья на основе L-орнитина L-аспартата в полиэтиленовых ампулах, которое применяется при острой печеночной недостаточности. В статье представлены экспериментальные данные по разработке качественного и количественного состава компонентов, обеспечивающих стабильность лекарственного средства, а также освещены фармако-технологические показатели качества раствора: описание, прозрачность, цветность, органолептические свойства, потеря массы контейнера при хранении. Представлены результаты исследования по подбору оптимального pH орального раствора и вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного средства для питья.

Ключевые слова: лекарственное средство, L-орнитин L-аспартат, оральный раствор, состав, степень диссоциации, коррегенты вкуса, полиэтиленовые ампулы, pH раствора.

ВВЕДЕНИЕ

В связи с ухудшением экологического состояния окружающей среды и качества пищевых продуктов, снижением уровня жизни людей, увеличением потребления алкоголя, широким распространением ви-

русных инфекций острая печеночная недостаточность по данным ВОЗ занимает 3-е место в мире после сердечно-сосудистой и онкологической патологий. Особенностями течения заболеваний печени являются высокий уровень летальности в остром периоде болезни (90%), значитель-

ная частота хронизации процесса (цирроз печени или гепатоцеллюлярная карцинома) с развитием инвалидности, ухудшение качества жизни, сокращение ее продолжительности, низкая выживаемость (17 на 100 тыс.) [1,2].

Одними из наиболее эффективных лекарственных средств (ЛС), применяемых при острой печеночной недостаточности, являются средства на основе L-орнитина L-аспартата, обладающего гепатопротекторным действием. L-орнитина L-аспартат, с одной стороны, стимулирует замедленный у циррозных пациентов синтез мочевины, повышая тем самым способность организма к детоксикации, с другой стороны – повышает способность к связыванию аммиака за счет синтеза глутамина в мускулатуре. Кроме того, преобразование орально принимаемого аспартата в аланин и оксалацетат ведет к увеличению концентрации этих веществ. Это, в свою очередь, предотвращает снижение концентрации клеточного АТФ в пораженных гепатоцитах и снижает плазменную концентрацию трансаминаз и других печеночных энзимов [3,4].

L-орнитина L-аспартат представляет собой соль двух аминокислот, одна из которых орнитин, обладающая основными свойствами, и аспартовая кислота, которая в образовании соли играет роль кислотного реагента [5].

В настоящее время лекарственные средства на основе L-орнитина L-аспартата выпускаются в виде концентрата для инъекций и гранул для орального применения. Указанные лекарственные формы вызывают определенные сложности при применении лекарственных средств [6,7].

Таким образом, разработка состава и технологии ЛС в виде раствора для питья в ампуле из полиэтилена, представляющей собой разовую дозу ЛС, в удобной для потребителя упаковке, является актуальной.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследований была субстанция L-орнитина L-аспартата фирмы «Kyowa Hakko Bio Co., Ltd», Япония, вспомогательные вещества и ампулы из полиэтилена марки Purell PE 3020D с относительной плотностью 0,926 г/см³, разрешенного Минздравом Украины к использованию в фармацевтической промышленности для изготовления контейнеров для

жидких лекарственных средств [8,9].

В ходе исследований проводили качественный и количественный контроль образцов приготовленных растворов на основе L-орнитина L-аспартата в полиэтиленовых ампулах. Исследовали фармако-технологические показатели качества раствора: описание, прозрачность, цветность, органолептические свойства, pH, потеря массы контейнера при хранении.

Для маскировки вкуса, характерного для аминокислот, были использованы подсластители: сахароза, глюкоза, маннит, сорбитол, натрия сахаринат.

Оценку корректирующих свойств подсластителей в разрабатываемом ЛС на основе L-орнитина L-аспартата проводили методом установления числовых индексов (по пятибалльной системе), основанном на показателях эмоционального восприятия вкуса и степени интенсивности вкусовых ощущений (вкусовая панель) (по А.И. Тенцовой). При этом оценивали вкус по пятибалльной системе с помощью таких терминов: очень приятный – 5, приятный – 4, неплохой – 3, плохой – 2, очень плохой – 1. Оценку ощущений заносили в таблицу и выводили числовой индекс вкуса как среднеарифметическое значение всех показателей.

Параллельно определяли вкусовые характеристики полученных растворов путем составления вкусовых карт и формул вкуса (по И.А. Егорову). Чувство вкуса условно обозначалось буквами: О – сладкий, Г – горький, С – соленый, К – кислый и цифровыми индексами: 1 – не сладкий, не горький, не соленый, не кислый; 2 – слабосладкий, слабгорький, слабосоленый, слабокислый; 3 – сладкий, горький, соленый, кислый; 4 – очень сладкий, очень горький, очень соленый, очень кислый [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для определения дозы в ЛС руководствовались дозировкой ЛС «ГЕПА-МЕРЦ», производства Мерц Фарма ГмбХ & Ко, Германия в виде гранул для орального применения [6,7]. На основании чего концентрация L-орнитина L-аспартата в ампуле вместимостью 10 мл составила 30 мг/мл.

Одним из основных физических параметров при создании оральной лекарственной формы на основе L-орнитина L-аспартата является оптимальное значение pH среды, при котором сохраняется стабильность ак-

тивного ингредиента. На основании этого, для установления оптимальных пределов pH раствора L-орнитина L-аспартата, при которых диссоциация соли проходит полностью и достигается максимальная растворимость субстанции, нами использован расчет степени диссоциации соли L-орнитина L-аспартата в зависимости от pH среды, представленный в таблице 1.

Степень диссоциации (СД) соли L-орнитина L-аспартата рассчитывали по формуле (1):

$$\text{СД (\%)} = 100 / (1 + 10^{\text{pKa} - \text{pH}}) \quad (1)$$

При расчете использовали показатель кислотной ионизации аспартовой кислоты (pKa), равный 4,0 [11].

Таблица 1 – Зависимость степени диссоциации соли L-орнитина-L-аспартата от pH среды

pH раствора	$100 / (1 + 10^{\text{pKa} - \text{pH}})$	Степень диссоциации, %
4,5	$100 / (1 + 10^{4,0 - 4,5})$	75,988
5,0	$100 / (1 + 10^{4,0 - 5,0})$	90,909
5,5	$100 / (1 + 10^{4,0 - 5,5})$	96,937
6,0	$100 / (1 + 10^{4,0 - 6,0})$	99,009
6,5	$100 / (1 + 10^{4,0 - 6,5})$	99,685
7,0	$100 / (1 + 10^{4,0 - 7,0})$	99,900
7,5	$100 / (1 + 10^{4,0 - 7,5})$	99,968

Проведенные расчеты показали, что максимальное значение степени диссоциации L-орнитина L-аспартата (более 99%) достигается при значениях pH среды от 6,0 и выше.

Таким образом, соль L-орнитина L-аспартата создает практически нейтральные пределы pH, что свидетельствует о стабильности ее водных растворов и

отсутствии необходимости введения стабилизаторов при разработке состава. Поэтому в задачи наших дальнейших исследований входило улучшение органолептических характеристик ЛС с приемлемым при употреблении вкусом.

Результаты исследований по выбору корригентов вкуса представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Влияние количеств корригирующих веществ на вкусовые ощущения раствора L-орнитина L-аспартата

Вспомогательные вещества	Количество, г/100 мл	Оценка вкуса			
		по А.И. Тенцовой		по И.А. Егорову	
		Ощущение вкуса (балл)	Ощущение основного вкуса (балл)	Формула вкуса	Общий вкус
Маннит	2,0	1,0	1,2	O1Г2	не сладкий, слабогорький
	3,0	1,3	1,5	O1Г2	не сладкий слабогорький
	4,0	2,0	2,0	O2Г2	слабосладкий, слабогорький
Натрия сахаринат	0,01	2,5	2,8	O2Г2	слабосладкий, слабогорький
	0,05	4,2	4,3	O3Г2	сладкий, слабогорький
	0,1	2,3	2,5	O4Г2	сильносладкий, слабогорький
Кислота лимонная	0,05	4,2	4,3	O3Г2	сладкий, слабогорький
	0,1	4,5	4,8	O3К2	сладкий, слабокислый
	0,15	3,2	3,3	O3К3	сладкий, кислый

В результате проведенных исследований введение подсластителей, таких как сахароза, глюкоза, сорбит, позволило получить приемлемые вкусовые ощущения при их концентрациях около 30% и выше. Однако, при концентрации L-орнитина L-аспартата 300 мг/мл введение вышеуказанных корригентов в необходимых количествах может значительно затруднить технологический процесс приготовления ЛС, а также создать риск выпадения осадка в насыщенном растворе.

Поэтому с учетом полученных данных (таблица 2) нами в качестве подсластителя выбран натрия сахаринат. Для маскировки специфического вкуса, присущего аминокислотам, в состав раствора введен маннит. Как показали исследования стабильности полученных образцов, присутствие маннита в растворе позволило предотвратить изменение его цветности, что исключило необходимость применения красителей. Для маскировки горьковатого привкуса раствора в состав ЛС введена кислота лимонная.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработан состав нового лекарственного средства для питья на основе L-орнитина L-аспартата. Качественный и количественный состав компонентов обеспечивает стабильность целевого продукта при его создании, хранении и применении.

2. Представлены результаты исследования по выбору оптимального pH орального раствора (6,0-7,0), при котором достигается максимальное значение степени диссоциации действующего вещества L-орнитина L-аспартата (более 99%).

3. Проведен выбор вспомогательных веществ корригентов вкуса, позволяющий оптимизировать органолептические характеристики лекарственного средства для перорального применения.

SUMMARY

V.A. Shevchenko, V.S. Bondar,
S.N. Rolik, A.I. Kvitchataya
DEVELOPMENT OF COMPOSITION
OF MEDICAMENT FOR ORAL
ADMINISTRATION
ON THE BASIS OF L-ORNITHINE
L-ASPARTATE

The article is devoted to the development of a new drug for drinking on the basis of L-ornithine L-aspartate in plastic vials, which is used in acute liver failure. The article presents experimental data on the development of qualitative and quantitative composition of components that provide the stability of the drug, as well as highlight the pharmaco-technological indicators of the solution quality, such as a description, transparency, color, organoleptic properties, mass loss of the container during storage. The results of research on the selection of optimal oral solution pH and excipients included in the medicament for drinking were presented.

Keywords: drug, L-ornithine L-aspartate, oral solution, composition, degree of dissociation, flavoring agents, plastic vials, solution pH.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шипулин, В.П. Токсические гепатиты: как повысить эффективность лечения / В.П. Шипулин, В.В. Чернявский // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 348. – С. 25–29.

2. Бабак, О.Я. Современные возможности коррекции печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова, Т.Е. Козырев // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 4 (54). – С. 38–43.

3. Ткач, С.М. Изучение эффективности L-орнитина L-аспартата (Гепамерц) в профилактике послеоперационных осложнений у больных хроническими заболеваниями печени / С.М. Ткач // ГЕПАТОЛОГІЯ. – 2011. – С. 60–61.

4. Грюнграйфф, К. Эффективность гранул L-орнитина L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени / К. Грюнграйфф, Й. Ламберт-Бауманн // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2009. – № 5. – С. 26–28.

5. Пат. 20090082594 США, АС 07C22926FI. Crystals of l-ornithine and process for producing the same / Hideki Murata Ikuhiro Nakatani Mariko Shitashige Kenji Tajima (Япония). – заявл. 11/14/2005, опубл. 03/26/2009.

6. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. – М.: АстраФармСервис, 2002. – 1488 с.

7. Компендиум. Лекарственные препараты. – К: Морион, – 2010. – 1388 с.

8. Rowe, R.C. Handbook of Phar-

maceutical Excipients / R.C. Rowe, P.J. Sheskey, S.C. Owen // Edit by R.C. Rowe, P.J. Sheskey, S.C. Owen – London – Chicago, 2006. – 888 p.

9. Руководства 42-3.6:2004. Руководства по качеству. Лекарственные средства. Вспомогательные вещества. – Киев, МЗ Украины, 2004. – 11 с.

10. Технологія ліків промислового виробництва: Підруч. для студ. вищ. фарм. навч. закл. і фарм. ф-тів вищ. мед. навч. закл. / В.І. Чуєшов [та інш.]; за ред. В.І. Чуєшова – Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. – 720 с.

11. Структурные характеристики связующего сайта глутамата в рекомбинатных приемных устройствах N-Метилов-D-

аспартата NR1/NR2A, обусловленных местно-направленным мутагенезом и молекулярным моделированием. / Chen Philipp E. [et al]. // Молекулярное лекарствоведение. – 2005. – Т. 67. – С. 1470–1484.

Адрес для корреспонденции:

61001, Украина,
г. Харьков, пл. Восстания, 17,
Институт повышения квалификации
специалистов фармации,
Национальный фармацевтический университет,
кафедра общей фармации
и безопасности лекарств,
тел. раб.: (8-057) 732-27-98.
Шевченко В.А.

Поступила 13.03.2014 г.